

Udredning og behandling af autoimmun encefalitis

Morten Blaabjerg¹, Camilla C. Mærsk-Møller², Daniel Kondziella³, Finn Somnier⁴, Marko Celicanin⁵, Henning Andersen², Flemming W. Bach⁶ & Lars H. Pinborg^{7,8}

STATUSARTIKEL

- 1) Neurologisk Afdeling N, Odense Universitetshospital
 2) Neurologisk Afdeling F, Aarhus Universitetshospital
 3) Neurologisk Klinik, Rigshospitalet
 4) Afdelingen for Autoimmunologi og Markører, Statens Serum Institut
 5) Neurologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital
 6) Neurologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
 7) Neurobiologisk Forskningsenhed, Rigshospitalet
 8) Epilepsiklinikken, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
 2015;177:V05150448

Autoimmun encefalitis (AIE) er en gruppe antistofmedierede sygdomme med neurologiske og psykiatriske symptomer. De giver ofte symptomer, der er forenelige med affektion af limbiske hjernestrukturer (amnesi, konfusion og epileptiske anfald), men kan give andre symptomer, der er karakteristiske for den enkelte sygdom. Modsat de velkendte klassiske paraneoplastiske tilstande (f.eks. anti-Hu-syndrom), hvor antistoffet i sig selv ikke er patologisk, men en markør for en underliggende cancersygdom, er de nye autoimmune encefalitter karakteriseret ved antistoffer rettet mod synaptiske/overfladiske proteiner, f.eks. receptorer for neurotransmittere. Antistofferne medfører oftest en nedregulering af antigenet, og fjernelse af antistoffet vil derfor bedre tilstanden. De hyppigste AIE er forbundet med antistoffer mod glutamatreceptorer af typen *N*-methyl-D-aspartat (NMDAR) eller mod et protein, der er associeret med den spændingsafhængige kaliumkanal kaldet *leucine-rich glioma-inactivated 1* (LGI1) [1]. AIE diagnosticeres i stigende grad i disse år, og i henhold til tal fra Statens Serum Institut blev antistoffer mod NMDAR påvist hos 13 patienter i perioden 2009-2012, men hos 20 patienter i 2013 og 17 i 2014, hvilket svarer til ca. 3,3 tilfælde pr. år pr. million indbyggere. Til sammenligning anslås incidensen af encefalitis, der er forårsaget af herpes simplex virus-type 1 (HSV1) i Sverige, at være 2,2 tilfælde pr. million indbyggere pr. år [2] med en etårsmortalitet på 14%. Hos yngre forekommer anti-NMDAR encefalitis hyppigere end enkelte undertyper af viral encefalitis, og i et større studie påviste man anti-NMDAR-encefalitis hos 32 ud

af 761 patienter, der blev undersøgt for encefalitis af ukendt ætiologi [3]. I samme studie var forekomsten af HSV1 kun syv af 761 patienter [3]. I det hidtil største kohortestudie med 577 patienter, der havde anti-NMDAR-encefalitis, påviste man til sammenligning en mortalitet 24 måneder efter diagnosen på 9,5%, og 20% af patienterne havde i efterforløbet betydelige funktionstab (modified Rankin scale > 2) [2]. Tidlig og korrekt diagnostik af AIE (**Figur 1**) er vigtig, da patienterne oftest responderer godt på immunterapi. Herudover vil AIE i nogle tilfælde være led i et paraneoplastisk syndrom, hvorved diagnosticeringen især bliver vigtig for behandling af den underliggende cancersygdom. Nedenfor gennemgås klinik og paraklinik samt anti-NMDAR- og anti-LGI1-encefalitis (**Tabel 1**), som p.t. udgør ca. 80% af de diagnosticerede tilfælde af AIE i Danmark. Symptomer og kendetegn for de mere sjældne former for AIE er sammenfattet i **Tabel 2**.

ANTI-N-METHYL-D-ASPARTAT-RECEPTOR-ENCEFALITIS

Baggrund

Symptomer på anti-NMDAR-encefalitis blev først beskrevet i 2005 hos fire kvinder med ovarieratom. Sammenhængen med antistoffer mod NMDA-receptoren blev efterfølgende beskrevet i 2007 [4]. Antistoffet krydsbinder NMDA-receptoren og medfører internalisering og dermed funktionel hypofunktion af denne. Tilstanden rammer hyppigst kvinder (81%) samt børn og unge under 18 år (37%) [4]. I op til 40-50% af tilfældene påvises der underliggende cancersygdom – hyppigst, som initialt beskrevet, ovarieratom (94%), men andre tumorformer ses, bl.a. tymomer samt lunge-, bryst- og testikkelkarcinomer [4]. Ovarieratomer er mindre hyppige hos børn (25%) og meget sjældne hos børn under ti år [4].

Klinisk billede

De fleste patienter (70%) har en prodromal fase med symptomer, som minder om symptomerne ved viral infektion med hovedpine, feber, gastrointestinale eller øvre luftvejssymptomer. Efter få dage (oftest < 2 uger) udvikles der psykiatriske symptomer (hallucinationer evt. i form af perceptionsforstyrrelser og persekutoriske eller ekspansive vrangforestillinger), som ofte foranle-

FAKTABOKS

- ▶ Autoimmun encefalitis er formentlig underdiagnosticeret.
- ▶ De hyppigste symptomer er subakut konfusion, psykiatriske manifestationer, amnesi og epileptiske kramper.
- ▶ MR-skanning kan vise hyperintensiteter i temporallapperne, men kan også være ukarakteristisk eller normal.
- ▶ Spinalvæsken kan have inflammatoriske tegn med lymfocytær pleocytose og/eller proteinforhøjelse, men kan også være normal.
- ▶ Sygdommene kan være associeret med underliggende cancer.
- ▶ De fleste autoimmune encefalitter responderer godt på immunsuppression, hvis behandlingen påbegyndes tidligt.
- ▶ Prognosen ved rettidig behandling er generelt god.

diger indlæggelse i psykiatrisk regi [5]. Hos børn er epileptiske anfald og bevægeforstyrrelser (orofaciale dyskinesier, koreoatetose) oftest de første symptomer [4]. I løbet af de første fire uger af sygdommen udvikles der hos de fleste patienter det samme spektrum af symptomer, som ud over det beskrevne kan bestå af hukommelsesproblemer, taleforstyrrelser, autonom dysfunktion (hypertermi, taky- og bradykardi, hyper- og hypotension), central hypoventilation og aftagende bevidsthedsniveau. Forskellige elementer af katatoni er ofte til stede i forløbet f.eks. agitation, mutisme, stupor og dystoni i form af stereotype bevægelser eller fastlåste positioner af ekstremiteterne. Epileptiske anfald kan have karakter af simple eller komplekse fokale anfald og status epilepticus. Hos 77% af patienterne vil der i forløbet være behov for behandling på en intensivafdeling [4]. Ca. 12% af patienterne kan forventes at få

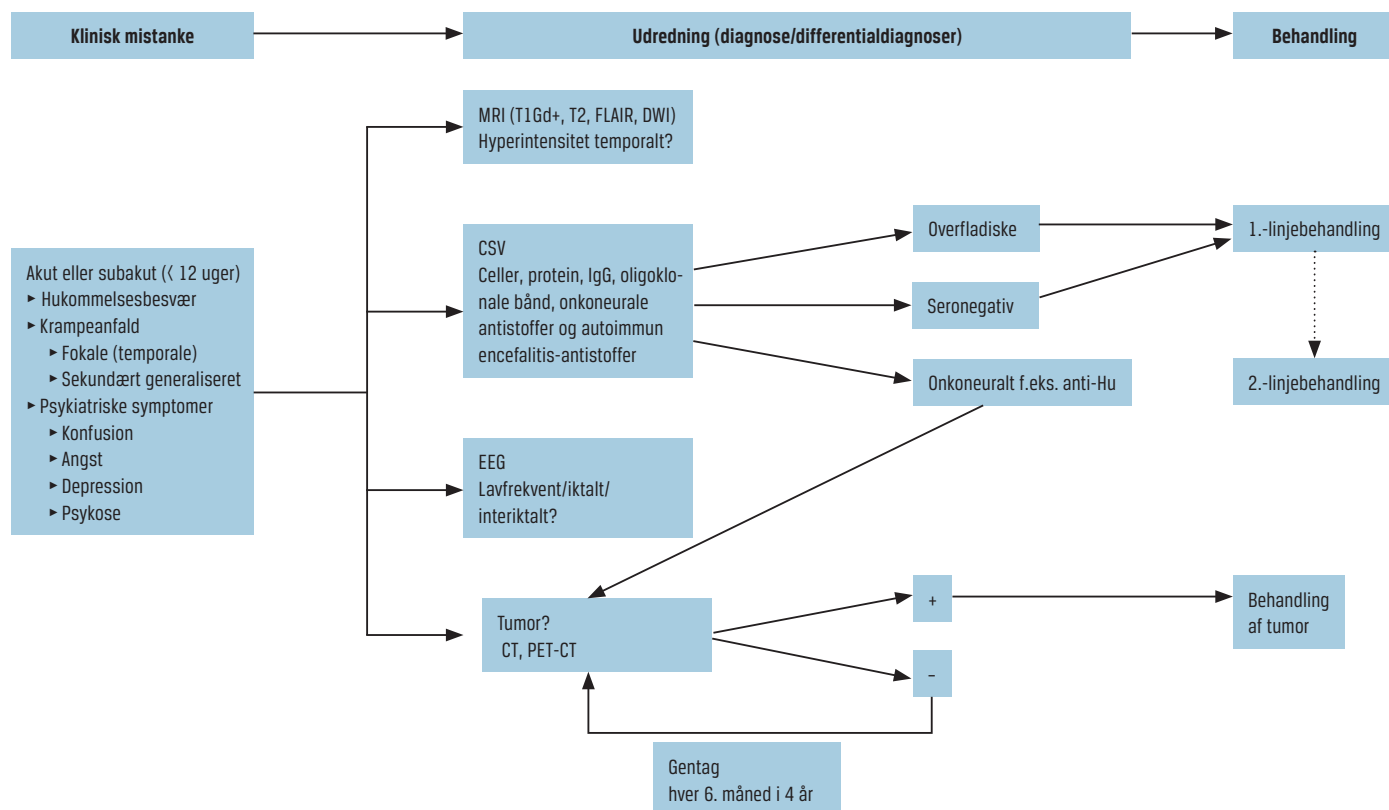
recidiv af symptomerne inden for en periode på to år efter den initiale sygdomsepisode [4]. Dette er hyppigst hos patienter, der ikke har underliggende tumor, og ved sen eller insufficient immunsuppressiv behandling [4]. I de seneste år er der beskrevet tilfælde af anti-NMDAR-encefalitis i efterforløbet af viral encefalitis med HSV1, og det estimeres, at omkring 10% (25% hos børn) af tilfældene, hvor man har mistanke om viralt recidiv efter HSV1-infektion, skyldes sekundær produktion af NMDAR-antistoffer [6]. I disse tilfælde følger sygdommen ofte ikke det klassiske forløb, og bevægeforstyrrelser er hyppige.

Parakliniske undersøgelser

Cerebrospinalvæsken (CSV) er initialt abnorm hos 60-80% og bliver abnorm hos de fleste. Ofte ses der moderat lymfocytær pleocytose med normalt eller let eleve-

FIGUR 1

Udredning og behandling af autoimmun encefalitis (AIE). Subakut udvikling af hukommelsesbesvær, kramper og psykiatriske symptomer skal føre til mistanke om sygdommen. Enkelte symptomer (f.eks. faciobrakiale dystone anfald eller hyponatriæmi) kan give mistanke om et specifikt syndrom. Alle patienter bør have foretaget MR-skanning og EEG samt undersøges for både onkoneurale og overfladiske/synaptiske antistoffer. Hvis der er stærk mistanke om AIE, bør førstelinjebehandlingen påbegyndes, før antistofsvaret foreligger. Hvis patienten er seronegativ, men mistanken om AIE er stor, bør antistofmålingen gentages. Såfremt der er manglende effekt af førstelinjebehandlingen inden for fire uger, bør andenlinjebehandling overvejes. Alle patienter bør udredes for underliggende cancer, og ved fund af en sådan bør antineoplastisk behandling påbegyndes. Hvis der påvises et onkoneuralt antistof eller en AIE med risiko for underliggende cancer, men man ikke kan påvise underliggende cancer, bør udredningen for cancer gentages hvert halve år i op til fire år.



AIE = autoimmun encefalitis; CSV = cerebrospinalvæske; CT = computertomografi; DWI = *diffusion-weighted imaging*; EEG = elektroencefalografi; FLAIR = *fluid-attenuated inversion-recovery*; Ig = immunglobulin; MRI = MR-skanning; PET = positronemissionstomografi.

ret proteinniveau og hos 60% oligoklonale bånd. Sensitiviteten for detektion af anti-NMDAR-immunglobulin G er højere i CSV (100%) end i serum (86%) [7]. Man bør dog pga. muligheden for tilstedeværelse af andre synaptiske eller onkoneurale antistoffer undersøge bredt for antistoffer i både CSV og serum.

MR-skanning af hjernen er normal hos ca. 50%, mens de resterende har uspecifik T2- eller FLAIR (*fluid-attenuated inversion-recovery*)-hyperintensitet i varierende hjerneregioner (hippocampus, cerebellum og cerebral cortex, insula, basalganglier og hjernestamme). Denne kan være ledsaget af let kontrastoplading i de afficerede områder eller tilgrænsende meninges. Man kan herudover ved *single photon emission computed*

tomography direkte påvise mikrogliaelleaktivering udbredt i hjernen i det akutte stadium med normalisering efter immunterapi [8].

Resultaterne af elektroencefalografi (EEG) er abnorme hos ca. 90% med diffus lavfrekvent aktivitet eller disorganiseret paroksyttisk anfaldsaktivitet [4]. I det katatone stadie af sygdommen viser EEG ofte langsom kontinuerlig theta-delta-aktivitet [9]. Et karakteristisk EEG-mønster med kontinuerlig deltaaktivitet og overlejret højfrekvent aktivitet (*extreme delta brush*) anses for at være patognomisk for anti-NMDAR-encefalitis, men ses kun hos ca. 30% af patienterne, i reglen dem, hvis tilstand kræver behandling på en intensivafdeling [10].

TABEL 1

Anti-N-methyl-D-aspartat versus anti-leucine-rich glioma inactivated 1-encefalitis.

	Anti-NMDAR	Anti-LGI1
Klinisk billede	Prodromal sygdomsfølelse, tidlige psykiatriske symptomer, orofaciale dyskinesier, autonom dysfunktion og katatoni	Limbisk encefalitis med konfusion, konfabulation, amnesi og epileptiske anfald
Særlige karakteristika	Karakteristisk udvikling af symptomer i nævnte rækkefølge Remission af symptomer i modsat rækkefølge	FBDS (70%) og behandlingsrefraktær hyponatriæmi (60%)
Køn/alder	Oftest kvinder og yngre (medianalder 20 år)	Mænd:kvinder = 2:1 Oftest > 40 år
MR-skanning	Oftest normal eller spredt T2/FLAIR-hyperintensitet	Oftest temporal eller bitemporal T2/FLAIR-hyperintensitet
CSV	Oftest lymfocytær pleocytose med/uden protein elevation Kan have oligoklonale bånd	Oftest normal, men kan have let pleocytose Sjældent oligoklonale bånd
EEG	Oftest diffus lavfrekvent <i>Extreme delta brush</i> hos 30% i kataton fase	Oftest diffus lavfrekvent Sjældent forandringer ved FBDS
Tumor	Oftest teratom	Sjældent associeret med tumor

CSV = cerebrospinalvæske; EEG = elektroencefalografi; FBDS = faciobrakiale dystone anfald; FLAIR = *fluid-attenuated inversion-recovery*; LGI = *leucine-rich glioma-inactivated*; NMDAR = N-methyl-D-aspartat-receptor.

TABEL 2

Karakteristika for sjældne autoimmune encefalitter.

Antistof	Klinisk billede	Association med cancer
CASPR2	Morvans syndrom, limbisk encefalitis	30%, tymom
AMPA	Limbisk encefalitis, fremtrædende psykiatriske symptomer Oftest epileptiske anfald	70%, lunge-, bryst- og thymuscancer
GABAA	Limbisk encefalitis med fremtrædende epileptiske anfald og ofte status epilepticus/epilepsia partialis continua	Ingen klar association
GABAB	Limbisk encefalitis med fremtrædende epileptiske anfald og ofte status epilepticus	50%, småcellet lungecancer
mGluR1	Cerebellitis	Ses med og uden Hodgkins lymfom
mGluR5	Limbisk encefalitis (Ophelias syndrom)	Hodgkins lymfom
GAD65	Limbisk encefalitis med fremtrædende epileptiske anfald ses ved høj titer af antistof Også associeret til <i>stiff person syndrome</i>	< 10%, tymom, nyre-, bryst- og coloncancer
Dopamin	Basalgangliesymptomer Subakut parkinsonisme/chorea, tics Personlighedsforandringer, OCD	Ingen klar association
Glycin	Hyperexcitabilitet med encefalopati, PERM Også associeret med <i>stiff person syndrome</i>	Ses, da ofte thymom
DPPX	Prodromalt, ofte meget svær diarré Diffus encefalopati, tremor, myoklonus og ataksi	Ingen klar association
Igln5	Prominente REM- og non-REM-søvnforstyrrelser og encefalopati	Ingen klar association

OCD = *obsessive-compulsive disorder*; PERM = progressiv encefalomyelitis med rigiditet og myoklonus; REM = *rapid eye movement*.

ANTI-LEUCINE-RICH GLIOMA-INACTIVATED 1-ENCEFALITIS

Baggrund

Encefalitis med antistoffer mod spændingsafhængige kaliumkanaler blev første gang beskrevet i starten af dette årtusinde [11, 12]. Det er siden påvist, at antistofferne ikke er rettet mod kaliumkanalen, men mod associerede proteiner, hyppigst LGI-1, og medfører en indirekte reduktion af antallet af synaptiske alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)-receptorer [13]. Anti-LGI1-encefalitis rammer hyppigst midaldrende og ældre personer (> 40 år mand-kvinde-ratio: 2:1) [1]. I henhold til tal fra Statens Serum Institut er der ligesom for anti-NMDAR-encefalitis sket en stigning i antallet af diagnosticerede patienter i Danmark. Således fik otte patienter påvist anti-LGI1-antistof i perioden 2009-2012, mens der alene i 2013 ligeledes var otte tilfælde.

Klinisk billede

Anti-LGI1-encefalitis medfører en klassisk subakut limbisk encefalitis med konfusion, hukommelsesproblemer og varierende grader af epileptiske anfald [14]. Antistoffer mod LGI1 antages at indgå i de fleste tilfælde af autoimmun limbisk encefalitis [1, 15]. Andre antistoffer, der er rettet mod AMPA-receptorer [16], *gamma-aminobutyric acid A* (GABA_A)-receptorer [17], GABA_B-receptorer [18] eller *glutamic acid decarboxylase* [19] kan give lignende symptomer, men to fund er karakteristiske for anti-LGI1-encefalitis: faciobrakiale dystone anfald (FBDS) og hyponatriæmi. FBDS (Figur 2 og video) er et næsten patognomisk anfaldsbillede med kortvarige stereotype dystone (toniske) trækninger typisk i ansigtet og den ipsilaterale arm [20]. Disse trækninger er ofte svære at behandle med antiepileptisk medicin, men responderer på immunsuppression [21]. FBDS ses før symptomer på limbisk encefalitis hos 75% af patienterne, hvorfor kendskab hertil er vigtig for tidlig diagnosticering og behandling [21]. Ca. 60% af patienterne har herudover behandlingsrefraktær hyponatriæmi, som formodes at skyldes *syndrome of inappropriate alcohol dehydrogenase-secretion* [12, 15]. En mindre gruppe får hallucinationer, forstyrret søvnrhythme og dysautonomi, inklusive kardiale overledningsforstyrrelser [1], og det er for nylig blevet beskrevet, at pacemakerkrævende bradykardi kan være et tidligt prodrom for sygdommen [22]. Anti-LGI1-encefalitis er sjældent associeret med cancer (< 10%), og i tilfælde, hvor det er, drejer det sig oftest om et tymom [23].

Generelt betragtes tilstanden som monofasisk, og i enkelte cases har man kunnet identificere LGI1-antistof op til fem år efter remission af symptomerne uden behandling [24]. Prognosen ved korrekt behandling er i reglen god, fraset kognitive sequelae [12, 25].

Parakliniske undersøgelser

Anti-LGI1-antistof kan i sjældne tilfælde kun påvises i serum [26]. Der er ofte normalt celletal i CSV, men der kan være diskret leukocytose eller marginalt øget proteinniveau. Der er sjældent oligoklonale bånd [12, 27].

MR-skanning af cerebrum er abnorm hos ca. 50%, typisk med hyperintensitet i de mesiale temporale regioner uni- eller bilateralt på T2, FLAIR og/eller diffusionsvægtede sekvenser [1, 12]. EEG er abnormt hos 75-80% og viser epileptiske forandringer hos 60%, ellers finder man ofte fokal lavfrekvent aktivitet [27]. Ved FBDS ses iktal epileptisk aktivitet hos ca. 25% af patienterne, men i reglen er der intet EEG-korrelat til disse anfald [28]. Af øvrige forandringer ses diskret lavfrekvent aktivitet, bilateral frontotemporal lavfrekvent aktivitet og temporale *sharp waves*. Hos en mindre gruppe af patienter er EEG helt normal.

DIAGNOSTISK AF AUTOIMMUN ENCEFALITIS

Det bør overvejes at teste for AIE hos patienter med subakut udviklede kombinationer af følgende symptomer og fund, hvor virus og bakterielle neuroinfektioner er udelukket: 1) ændret adfærd og bevidsthed, 2) psykiatriske symptomer, 3) epileptiske anfald eller status epilepticus uden forudgående kendt epilepsi og 4) CSV-inflammation.

Der bør hos alle patienter med AIE foretages udred-



FIGUR 2 - VIDEO

Eksempel på et faciobrakialt dystonianfald hos en patient med *anti-leucine-rich glioma-inactivated 1*-antistof. Billedet er fra video-EEG. Der ses et øjebliksbillede af en kortvarigt (< 2 s) dyston sammentrækning af venstre ansigtshalvdel og venstre arm ledsaget af hoveddrejning mod venstre. Patienten havde ca. 150 anfald pr. døgn, og alle var stereotype. (Der er givet tilladelse fra patienten til brug af billede og video). Klik på eller scan koden for at se videoeklip.



ning for okkult cancer i henhold til internationale guidelines [29]. Dette vil ofte indebære CT af thorax, abdomen og bækken og eventuelt helkrops-¹⁸F-FDG-PET-CT samt ultralydskanning af bækkenet hos kvinder og testis hos mænd. Ved anti-NMDAR-encefalitis uden fund af ovarieratom skal undersøgelsen gentages; specielt hos patienter > 14 år bør den gentages hver sjette måned i fire år [29].

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Der er flg. differentialdiagnoser: viral encefalitis, klassisk paraneoplastisk limbisk encefalitis med intracellulære antigener (f.eks. anti-Hu), Korsakovs psykose, metabolisk encefalopati, lymfomer i centralnervesystemet, primære og sekundære cerebrale vaskulitter, Hashimoto encefalitis, Creutzfeldt-Jakobs sygdom, Susacs encefalopati og intoksikationer.

BEHANDLING

I det akutte forløb iværksættes der symptomatisk behandling af psykiatriske symptomer, epileptiske anfald og eventuel autonom dysfunktion. Pga. den lave prævalens bygger behandlingen på klasse IV-evidens. Der er størst evidens for behandling af anti-NMDAR-encefalitis med højdosisbinyrebarkhormon (methylprednisolon 1 g givet intravenøst i fem dage) i kombination med enten terapeutisk plasmaferese (5-7 behandlinger over 10-14 dage) eller intravenøst givet immunglobulin (2 g pr. kilo fordelt på fem dage). Et lignende behandlingsregime har vist sig at være effektivt ved anti-LGI1-encefalitis [30]. Ved anti-NMDAR-encefalitis responderer ca. 50% af patienterne på førstelinjebehandling inden for fire uger, og 97% af disse når et godt resultat [4]. Tidlig påbegyndelse af behandling er en uafhængig prognostisk faktor, og patienter med tumorer har bedre respons på behandlingen, hvis tumoren fjernes (80% vs. 48%). I tilfælde af klinisk oplagt AIE bør påbegyndelse af imm

unsuppression ikke afvente påvisning af antistoffer i CSV eller serum. Såfremt der ved anti-NMDAR-encefalitis ikke er klinisk effekt af førstelinjebehandlingen bør andenlinjebehandling overvejes med anti-CD20-antistof (rituximab) eventuelt i kombination med intravenøst givet cyclophosphamid [9].

Der findes ingen konsensus om vedligeholdelsesbehandling. Afhængigt af den kliniske tilstand anbefales peroral aftrapning af binyrebarkhormonbehandling, eventuelt i kombination med steroidbesparende behandling med azathioprin eller methotrexat.

Dansk Neurologisk Selskab har på sin hjemmeside link til en national behandlingsvejledning: <http://neuro.dk/wordpress/nnbv/autoimmune-encephalitter/>

SUMMARY

Morten Blaabjerg, Camilla C. Mærsk-Møller, Daniel Kondziella, Finn Somnier, Marko Celicanin, Henning Andersen, Flemming W. Bach & Lars H. Pinborg:

Workup and treatment of autoimmune encephalitis
Ugeskr Læger 2015;177:V05150448

Autoimmune encephalitis with antibodies against neuronal surface antigens is diagnosed with increasing frequency in recent years. If treated early and aggressively, these conditions often respond favourably to immunotherapy. We describe the clinical features, diagnosis and treatment of the two most common types of autoimmune encephalitis with antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor or the leucine-rich glioma-inactivated 1 protein. Together, these two conditions comprise 80% of the autoimmune encephalitis cases diagnosed in Denmark. Autoimmune encephalitides with rare antibodies are also summarized.

KORRESPONDANCE: Morten Blaabjerg. E-mail: mortenblaabjerg1@rsyd.dk
ANTAGET: 28. august 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. november 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Irani SR, Alexander S, Waters P et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734-48.
- Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis* 2007;45:875-80.
- Gable MS, Sheriff H, Dalmau J et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012;54:899-904.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-65.
- Jørgensen A, Hansen BS, Stanislaus S et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is an important differential diagnosis in acute psychiatric disease. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:69-70.
- Prüss H, Dalmau J, Harms L et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 2010;75:1735-9.
- Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014;13:167-77.
- Jensen P, Kondziella D, Thomsen G. Anti-NMDAR encephalitis: demonstration of neuroinflammation and the effect of immunotherapy. *Neurology* 2015;84:859.
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
- Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012;79:1094-100.
- Buckley C, Oger J, Clover L et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50:73-8.
- Vincent A, Buckley C, Schott JM et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-12.
- Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci* 2013;33:18161-74.
- Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol* 2010;23:144-50.
- Lai M, Huijbers MG, Lancaster E et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-85.
- Graus F, Boronat A, Xifró X et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology* 2010;74:857-9.
- Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a

- case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014;13:276-86.
18. Lancaster E, Lai M, Peng X et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9:67-76.
 19. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010; 67:470-8.
 20. Irani SR, Buckley C, Vincent A et al. Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology* 2008;71:1647-8.
 21. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013;136:3151-62.
 22. Naasan G, Irani SR, Bettcher BM et al. Episodic bradycardia as neuro-cardiac prodrome to voltage-gated potassium channel complex/leucine-rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *JAMA Neurol* 2014;71:1300-4.
 23. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neurooncol* 2014;16:771-8.
 24. Szots M, Marton A, Kover F et al. Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy. *J Neurol Sci* 2014; 343:198-202.
 25. Wong SH, Saunders MD, Larner AJ et al. An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody-positive limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1167-9.
 26. Irani SR, Gelfand JM, Al-Diwani A et al. Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms. *Ann Neurol* 2014;76:168-84.
 27. Shin YW, Lee ST, Shin JW et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol* 2013;265:75-81.
 28. Irani SR, Michell AW, Lang B et al. Faciobrachial dystonic seizures precede LGI1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892-900.
 29. Titulaer MJ, Soffiatti R, Dalmau J et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011; 18:19-e3.
 30. Irani SR, Gelfand JM, Bettcher BM et al. Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol* 2014;71:896-900.